

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

FP1091PCT-US

(SR-②)

(11)Publication number : ~~61000010~~
(43)Date of publication of application : 06.01.1986

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 59-118700

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 08.06.1984

(72)Inventor : MURASHIMA MASATOSHI
NAKAGAWA TAKASHI
KISHI TAKASHI
ANDO MICHIHARU
KOBAYASHI KAZUO
IWAKAWA MASA HARU

(54) PREPARATION OF POULTICE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a poultice preparation having excellent initial drug-releasability as well as durability, by coating a surface of a substrate with a drug-containing liquid composed of an acrylic polymer having hydrophilic group and an alkyl (meth)acrylate polymer and containing a part of said polymers in the state of coagulated fine particles, and drying the coating layer.

CONSTITUTION: A mixed solution of (A) an acrylic polymer having hydrophilic group in the molecule and obtained by the copolymerization of (meth)acrylic acid and a monomer having hydrophilic group and (B) a polymer of an alkyl (meth)acrylate wherein the carbon number of the alkyl group is 1W12, and having a solid concentration of 15W38wt%, preferably 18W25wt%, is prepared beforehand. The solution is added with a drug, an absorbent, etc. and a poor solvent of the above polymer, and mixed under mechanical stress to obtain a liquid in which a part of the polymer is dispersed in the form of coagulated fine particles (preferably 0.5W50 μ m in diameter). The liquid product is applied to a surface of a substrate and dried to obtain a poultice preparation having a drug-releasing, pressure-sensitive adhesive matrix layer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-10

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)1月6日

A 61 K 9/70

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 貼付製剤の製造方法

⑯ 特 願 昭59-118700

⑰ 出 願 昭59(1984)6月8日

⑱ 発 明 者	村 島	正 敏	大阪府三島郡島本町百山2番2号
⑱ 発 明 者	中 川	隆 司	大津市日吉台1丁目2番3号
⑱ 発 明 者	岸	高 司	伊丹市昆陽字宮田2番7号
⑱ 発 明 者	安 東	道 治	兵庫県佐用郡南光町森野221番地
⑱ 発 明 者	小 林	和 生	堺市向陵東町2丁目8番28号
⑱ 発 明 者	岩 川	正 治	高槻市東上牧2丁目26番9号
⑱ 出 願 人	積水化学工業株式会社		大阪市北区西天満2丁目4番4号

明 細 書

発明の名称

貼付製剤の製造方法

特許請求の範囲

- 1 分子内に親水性基を有するアクリル系高分子と(ノタ)アクリル酸アルキルエステル重合体との混合溶液中、これらのポリマーの発着膜及び薬物を機械的力下で混合し、これらのポリマーの一部を薬液させて薬液微細粒子が混合溶液中に分散した状態となし、薬物含有膜状物を形成し、これを固状物として乾燥し、基材の一面に、薬物放出性マトリックスを形成させることを特徴とする貼付製剤の製造方法。
- 2 前記混合溶液中の固形分濃度が15～38重量%である特許請求の範囲第1項記載の貼付製剤の製造方法。
- 3 発着膜の使用量が、前記混合溶液中の溶剤と該発着膜との合計量に対し1～80重量%である特許請求の範囲第1項記載の貼付製剤の製造方法。

発明の詳細な説明

(技術分野)

本発明は感圧接着性の薬物放出性マトリックスが設けられた貼付製剤の製造方法に関する。

(従来技術)

従来、皮膚の疾患部の治療のため、又は皮膚を經由して身体内部の患部や循環系その他の器官へ薬物を連続的に投与するため、身体に貼り付けて用いる貼付剤としては、基材の一面に薬物を含有するアクリル系感圧性接着剤層を設けたものが、特公昭52-31405号公報、特開昭52-18813号公報、特開昭56-45412号公報等によって知られているが、これらに於ては、感圧接着剤層中に含まれる薬物が拡散移動しにくく、また接着剤層への薬物の溶解性が不足であるので限られた時間内に有効量の薬物を放出することが困難であり、従って効果の発現が遅くなったり、有効量の薬物の経皮吸収が困難であったりした。

上記の様な欠点を解消するのを目的として、特

特開昭61-10(2)

明昭57-42619号公報に示される様な粒子状感圧接着剤層を形成し、該接着剤の両面に薬物を充填させたものが提案されているが、これは基材の一面に設けられたサスペンション重合による粒子状感圧接着剤層の両面に薬物を充填したものであるため保存時においても、経時的に薬物が析出してくるという欠点があり、又、使用時に於ては短時間で薬物が放出されてしまい持続性に欠けるという欠点があり、さらには接着剤層の接着性も満足すべきものでなかった。

(発明の目的)

本発明は上記の如き従来の貼付製剤の欠点にかんがみ、初期放出性にすぐれると共に薬効持続性を有し、かつ保存安定性にもすぐれた貼付製剤を提供することを目的として研究せる結果、この様にすぐれた貼付製剤を簡単に製造することの出来る方法を見い出してなされたものである。

(発明の構成)

本発明の要旨は、分子内に親水性基を有するア

クリル系高分子と(メタ)アクリル酸アルキルエステル重合物との混合溶液に、これらのポリマーの置換基及び薬物を機械的力下に混合し、これらのポリマーの一部を凝集させて凝集微細粒子が混合溶液中に分散した状態となした薬物含有凝状物を調製し、これを膠状となして乾燥し、基材の一面に薬物放出性マトリックスを形成させることを特徴とする貼付製剤の製造方法に存する。

本発明に於て用いられる分子内に親水性基を有するアクリル系高分子とは、アクリル酸エステル又はメタクリル酸エステルの1種以上と、水酸基、エーテル基、カルボキシル基、アミド基等の親水性基を有する単量体との共重合体を意味する。

そして、上記水酸基を有する単量体としては2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等、ヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートが例示され、カルボキシル基を有する単量体としては

α - β 不飽和カルボン酸例えばアクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、無水マレイン酸、マレイン酸ブチルエステル等のモノアルキルマレイン酸エステル、クマル酸、クロトン酸等が挙げられ、これらの酸化合物は必要に応じて、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、マグネシウム、バリウム、カルシウム等のアルカリ土類金属等で中和されてもよく、その場合は共重合体中に含まれるカルボキシル基の80モル%以上が中和にされる様に中和されるのがよい。又、アミド基を有する単量体としてはアクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル(メタ)アクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のアルキルエーテルメチロール(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、ビニルピロリドン等の単量体が挙げられる。

上記の親水性基を有する単量体の1種若しくはそれ以上と、アクリル酸エステル、アクリル酸ブ

チル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸ラウリル等のアクリル酸エステルやメタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸ラウリル等のメタクリル酸エステルの(メタ)アクリル酸エステルの1種若しくはそれ以上との共重合体が、分子内に親水性基を有するアクリル系高分子として通常用いられるが、上記以外のラジカル重合性単量体例えば酢酸ビニル、酪酸ビニル等のビニルエステル、スチレン、 α -メチルスチレン、アクリロニトリル、塩化ビニル、エチレン、プロピレン等の α -オレフィン、ブタジエン、イソプレン等のジエン系単量体も共重合成分として含有させることも可能である。なお、前記親水性基を有する単量体の、アクリル系高分子中に占める割合については、該単量体が0.1~90モル%とくに1~60モル%含有されているのが好ましい。

次に、本発明に用いられる(メタ)アクリル酸アルキルエステル重合物はアクリル酸若しくは

メタクリル酸アルキルエステルの1種以上の重合体であり、そしてアクリル酸アルキルエステルとしてはそのアルキル基の部分の炭素数が1乃至12であるのが、又、メタクリル酸アルキルエステルとしてはそのアルキル基の部分の炭素数が1乃至12であるのがそれぞれ好ましい。なお、前記分子内に親水性基を有するアクリル系高分子や上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルを製造するには、それぞれ適宜な単體体を用いてアクリル系重合体製造の常法例えば溶液重合法に従って重合を行えばよい。なお、これらの重合において、生成するポリマーの電離平均分子量は、それより低いと剛硬りや糸ひき等を起こしやすくなり、又、それより高いとタック値が高くなり、ゲル化しやすくなって施工作業性が低下したりするので、20万〜200万とするのが好ましい。

本発明においては前記分子内に親水性基を有するアクリル系高分子と(メタ)アクリル酸アルキルエステル重合体の2種類のポリマーが用い

特開昭61-10 (3)

られ、混合溶液となされるのであるが、その使用比率としては、親水性基の含有量やこれらのポリマー組成により若干左右されるが、通常、両者の合計係において分子内に親水性基を有するアクリル系高分子が5〜99重量部の範囲で存在する様に用いるのが好ましい。

又、混合溶液となすには、これらのポリマーを溶かす酢酸エチル、トルエン等の溶媒に加え合せて溶解させ、混合するか又は、両者のポリマーの片方又は両者を溶剤系で溶液重合法にもとづいて溶液状態のポリマーを作成し、これらの加え合せて混合溶液となすのが一般的である。混合溶液中の固形分濃度は15〜38重量%より好ましくは18〜25重量%の範囲になる様に調整するのがよい。

次に、本発明に用いられる薬剤は特に制限されることはなく、貼付製剤として採用可能なものはいずれも使用出来るが、その例としてはフェノバルビタール、アモバハビタール、シクロバルビタール、バルビタールなどの鎮眠薬；コルチゾ

ン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、フルドロキシコルチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、サリチル酸ナトリウム、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドメタゾン、ジクロフェナック、フルビプロフェン、アスピリンなどの抗炎症薬；ディアビラム、ニトラゼラム、クロロプロマジンなどの鎮静薬；テオフィリン、カフェイン、テオブロミンなどの中枢刺激薬；リドカイン、ベンゾカイン、プロカインなどの局所麻酔薬；アセチルコリン、ピロカルピンなどのコリン作動薬；スコポラミン、アトロピンなどの抗コリン作動薬；ノルアドレナリン、アドレナリン、エフェドリンなどのアドレナリン作動薬；ダイベナミン、フェノキシベンザミンなどのアドレナリン拮抗薬；テトラエチルアンモニウム、ヘキサメトニウム、ベントリウム、クロロイソゲンミンなどの神経節遮断薬；ニトログリセリン、イソリルバイドジナイトレート、ジビリダモール、四

硝酸ペンタエリスリトール、四硝酸エリスリトール、ニフェジピンなどの狭心症治療薬；プロプラノロールなどの抗不整脈薬；クロニジン、カサクレインなどの抗高血圧薬；ベンドロフルメチアジド、ヘイドロチアジド、シクロペンチアジドなどの利尿薬；ヘパリンナトリウム、ワルファリンナトリウムなどの抗凝血薬；ジフェンヒドラミン、ジフェニルイミダゾールなどの抗ヒスタミン薬等が挙げられ得る。

又、ジクロフェナックナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ゴールドチオマレイン酸ナトリウム、アセチルコリン、スコポラミン、アトロピン、テトラエチルアンモニウム、ヘキサメトニウム、ベントリウム、ペハリンナトリウム、ワルファリンナトリウムなどの水溶性薬物を本発明の貼付製剤に用いた場合は、本発明にもとづく貼付効果のうち、とくに初期高放出性のものが得られる。

又、本発明における薬物の使用量としては、薬剤の種類や適用の目的等に応じて適宜定められ

るが、通常使用ポリマー量100重量部に対し、0.1~200重量部の範囲から選ぶのがよい。さらに、本発明においては、上記薬物と共に、該薬物の経皮吸収を促進させる作用を有する吸収助剤を用いることも可能であり、その使用量は用いられた薬物を溶解するに足りる量であって、かつ使用ポリマー量100重量部に対し1~100重量部とくに2~25重量部の範囲とするのが好ましい。吸収助剤としては例えば、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、スクアレン、スクアラン、流動パラフィン、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、水、オクテルオキシステアレート、ラノリンアルコール、セシルアルコール、ステアリンアルコール、ジノチルホルムアミド、エチレングリコールモノエチルエーテル等が挙げられる。本発明にもとづく貼付製剤の製法においては、前記2種類のポリマーの混合溶液に前記薬物及

特開昭61-10(4)

び必要に応じて前記吸収助剤を加えて混合を行う際に、これらポリマーの貧溶媒を加えるのが主な特徴点であり、まず該貧溶媒を添加して機械的応力下に混合することにより、これらポリマーの一部を凝集させて、凝集微細粒子が混合溶液中に分散した状態の薬物含有液状物を調整するのである。

なお、薬物や必要に応じて加えられる吸収助剤などの添加時期は、貧溶媒添加時の前、同時、後のいずれであってもよく、要は凝集微細粒子が分散した前記液状物中に薬物等が均一に含まれる様になればよい。

しかし、貧溶媒としては、分子内に親水性基を有するアクリル系高分子及び(メタ)アクリル酸アルキルエステル重合物を溶解しないか或いはその少量を溶解し得ても大部分を溶解することなく膨潤させるにどまる液体が用いられ、好適な例としてはメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコールや水が挙げられる。

該貧溶媒は前記混合溶液に添加されることにより、混合溶液中にすでに存在している溶媒エチル又はトルエン等の溶媒の溶解作用に扶して混合溶液中のポリマーの一部を凝集せしめる作用を行うものであり、そして例えば攪拌機等の手段により機械的応力下に混合することにより、凝集ポリマーは微細化されて混合溶液中に分散される。貧溶媒の添加量は、該貧溶媒や溶剤の種類、ポリマーの種類や分子重等によって多少変動するが、要は混合溶液中のポリマーの一部を凝集・析出せしめて、混合後においても混合溶液中に凝集微細粒子が再び溶解されことなく存在するに足りる量であればよく、一般に混合溶液中の溶媒と加えられる貧溶媒の合計量に対し1~80重量部とくに5~50重量部となる範囲で選択するのが好ましい。上述の如く、前記混合溶液に貧溶媒を加え、混合することにより凝集微細粒子が生成・分散されるのであるが、これは、用いられた二種類のポリマーのいずれか一方或いは両方のうちの、

貧溶媒によって不溶化されやすい部分、例えば最も分子量の大きい部分、が貧溶媒と接触することにより凝集・析出し、機械的応力により攪拌しても貧溶媒によって薄められた溶媒濃度では再び溶解されず、微細粒子となって均一に分散されることによるためと考えられる。

なお、微細粒子の形成は貧溶媒添加後の混合溶液の攪拌、光透過性の低下、顕微鏡観察等によって確認されることが出来る。又、該微細粒子の大きさは、その径が0.1~500 μm 好ましくは0.5~50 μm の範囲のものである。

かくして、使用されたポリマーの一部が凝集微細粒子となされて、該ポリマーの他の部分が溶解された溶液中に分散されている薬物含有液状物が調整される。

次に上記薬物含有液状物を固状となして乾燥し、基材の一面に薬物放出性マトリックスを形成させるのであるが、より具体的には、基材の一面に該薬物含有液状物を塗布し常法に従って加熱等によって液状物中の溶媒及び貧溶媒を蒸発さ

せ乾燥することによって薬物含有の多孔性樹脂性ポリマー層を形成し、貼付製剤を製造する方法が一般的に採用される。

本発明に用いられる基材として、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリジン、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ポリアミド、ポリエステル、酢酸セルロース、エチルセルロース、セロハン等の高分子材料のフィルム、アルミニウム箔等の金属箔、紙、不織布、織布等が挙げられ、皮膚面に貼り付けて用いられるため、柔軟性及び薬剤不透過性を有するものが好ましく、又、該基材に、薬物放出性マトリックスとの接着性改良や透湿性付与等の目的のため、コロナ放電処理その他の処理を施してもよい。上述の通りの本発明方法によって製造される貼付製剤は、基材の一面に、前記薬物含有液状物が薄状となされて乾燥された薬物放出性マトリックスが形成されたものであり、該マトリックスは溶液状ポリマーが乾燥して生じた均質なポリ

特開昭61-10(5)

マー網と、その中に分散せる凝集微細粒子とから基本的に構成されているため、主として該凝集微細粒子の存在によって薬物の皮膚接触面への移動が容易になって放出性が改良されるのみならず、凝集微細微細粒子による迂回された薬物通路の形成や該粒子の内部や周囲に薬剤の一部が含有ないし吸着されることによって、薬剤放出の持続性も良好なるもので、すぐれた治療効果を期待し得るものである。さらに、本発明にもとづく貼付製剤はマトリックス中における薬物の保持性も良好なるものであり、長時間保存しても表面への薬物の析出がなく、保存安定性にすぐれたものである。

この様に本発明によれば、上記の如きすぐれた性能を有する貼付製剤を複雑な工程を要さずして簡単な操作により製造し、提供することが出来る。

(以下空白)

(実施例)

以下、本発明を実施例にもとづいて説明する。なお以下において部とあるのは重量部を意味する。

実施例1

メタクリル酸2-エチルヘキシル30.3モル分、アクリル酸ブチル60.6モル分、ジメチンアクリルアミド0.1モル分の共重合体80部及びアクリル酸2-エチルヘキシル15モル分、アクリル酸ブチル5.3モル分、メタクリル酸2-エチルヘキシル3.2モル分の共重合体20部の固形分23重量部の酢酸エチル溶液に、該溶液の固形分100部に対して10部のジクロフェナクナトリウム及び1.5部の酸化マグネシウムを添加し、さらにメタノールを上記溶液中の酢酸エチルと該メタノール添加量との合計量に対して28重量分となる量だけ添加し、密閉不攪拌状態で30分間攪拌した。かくして得られた薬物含有液状物は薬液蒸発によって生じた微細微細粒

子がポリマー溶液相中に均一に分散されたものであった。

上記薬物含有液状物をエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルムに塗布し、70℃のゲャーオープンで30分間乾燥して、厚さ50μmの薬物含有感圧性接着剤層を有する貼付製剤を得た。

かくして得られた貼付製剤について水による薬物溶出率を測定した所、1時間浸漬で6.8%、24時間で8.7%であり、皮膚移行率は2時間貼付で14.8%、6時間貼付で35.4%であった。

又、60℃で2ヶ月間保存するテスト(以下苛酷試験と云う)を行った所、薬剤の含量減少、薬物の変性及び析出等の性能変化は認められなかった。

なお、上記の各試験法の詳細は次の通りである。

水による薬物溶出率：試料を一定面積に打ち抜き水に浸漬し、攪拌下25℃恒温で溶出する。

所定時間後、抽出液をサンプリングし、分光光度計で定量する。

薬物抽出率は以下の式で計算される。

$$\text{薬物抽出率(\%) = } \frac{\text{抽出薬剤量}}{\text{試料中の含有薬剤量}} \times 100$$

皮膚移行率：ワサギの背部を脱毛剤で脱毛する。脱毛4時間後に含有薬剤量既知の試料を背部に貼付する。所定時間後に試料を剥し、メタノール溶液で試料を抽出し、試料中の残存薬剤量を高速液体クロマトグラフィーで定量する。

皮膚移行率は以下の式で計算される。

$$\text{皮膚移行率(\%) = } \frac{\text{試料中の含有薬剤量} - \text{残存薬剤量}}{\text{試料中の含有薬剤量}} \times 100$$

苛酷試験：試料をアルミニウム箔で包み、60℃恒温槽に入れて2ヶ月後取出して、保存後の状態を調べた。

部との固形分約23%の酢酸エチル溶液に、該溶液の固形分100部に対し1.5部の酸化マグネシウム、3部のプロピレングリコール、10部のジクロフェナクナトリウムを添加し、さらにメタノールを上記溶液中の酢酸エチルと該メタノール添加量との合計量に対し28重量%となる量だけ添加し、以下実施例1と同様にして凝集微細粒子がポリマー溶液相中に均一に分散された薬物含有液状物を用意し、同様にして貼付製剤を作成した。

これにつき実施例1と同様のテストを行った結果は、水による薬物抽出率は、1時間浸漬で71%、24時間で86%であり、皮膚移行率は2時間貼付で18.6%、6時間で36.4%であった。

又、2ヶ月間苛酷試験後における性能の変化は実施例1と同様認められなかった。

比較例2

アクリル酸2-エチルヘキシル50モル%、アクリル酸ブチル40モル%及びメタアクリル

比較例1

実施例1におけるメタノール添加を行わなかった以外は実施例1と同じ方法で薬物含有液状物を用意し、以下実施例1と同じ方法で貼付製剤を作成し、テストを行った。

なお、上記薬物含有液状物中のポリマーは均質な溶液になっており、凝集微細粒子は存在していなかった。

その結果は、水による薬物抽出率は1時間浸漬で48%、24時間で15.1%であり、皮膚移行率は2時間貼付で19%、6時間で29%であった。

実施例2

アクリル酸2-エチルヘキシル10モル%、アクリル酸ブチル53モル%、メタアクリル酸2-エチルヘキシル32モル%、ジアセトンアクリルアミド5モル%の共重合体90部とアクリル酸2-エチルヘキシル15モル%、アクリル酸ブチル53モル%、メタアクリル酸2-エチルヘキシル32モル%の共重合体10

部と酢酸エチル溶液に、該溶液の固形分約23%の酢酸エチル溶液に、実施例2と同じ量の酸化マグネシウム、プロピレングリコール及びジクロフェナクナトリウムを添加しさらに同じ割合のメタノールを添加し、以下実施例2と同様にして貼付製剤を作成し、同様のテストを行った。

その結果は水による薬物抽出率は1時間浸漬で28.1%、24時間で29.4%であり、皮膚移行率は2時間貼付で4.7%、6時間で12.8%であった。

又、苛酷試験の結果は、接着剤層中の薬物が表面に析出しやすい傾向を示すものであった。

実施例3

アクリル酸2-エチルヘキシル70モル%、ビニルピロリドン30モル%の共重合体80部と、アクリル酸2-エチルヘキシル15モル%、アクリル酸ブチル53モル%、メタアクリル酸2-エチルヘキシル32モル%の共重合体20部の酢酸エチル溶液（固形分、濃度

特開昭61-10 (7)

23重量多)に、該溶液の固形分100部に対し10部のジクロフェナックナトリウム及び15部の酸化マグネシウムを添加し、さらにノタノールを上記溶液中の酢酸エチルと該ノタノール添加量との合計量に対し35重量多となる量添加し、混合して凝集微細粒子を形成させ以下実施例1と同様にして貼付製剤を作成し、同様のテストを行った。

その結果は、水による薬物溶出率は1時間浸漬で5.2%、24時間で8.9%であり、皮膚移行率は2時間貼付で1.22%、6時間で3.18%であった。

又、2ヶ月間可溶性試験後における性能の変化は実施例1と同様認められなかった。

比較例3

実施例3におけるノタノール添加を行わず、従って凝集微細粒子を析出させなかった以外は実施例3と同じ方法で貼付製剤を作成し、テストを行った。

その結果は水による薬物溶出率は1時間浸漬

テストを行った所、水による薬物溶出率は2時間浸漬で3.7%、24時間で8.8%であり、皮膚移行率は2時間貼付で2.27%、24時間で3.61%であった。又、2ヶ月間可溶性試験後における性能の変化は見られず、良好な保存性を示した。

比較例4

実施例4におけるノタノール添加を行わず、従って凝集微細粒子を析出させなかった以外は実施例4と同じ方法で薬物含有液状物を用意し、以下実施例4と同じ方法で貼付製剤を作成し、テストを行った。

その結果は、水による薬物溶出率は2時間浸漬で2.32%、24時間で7.28%であり、皮膚移行率は2時間貼付で1.33%、24時間で2.18%であった。

実施例5

混合溶液の樹脂成分としてアクリル酸10モル%とアクリル酸ブチル90モル%の共重合体90部及びアクリル酸ブチル70モル%と

で4.6%、24時間で1.62%であり、皮膚移行率は2時間貼付で1.7%、6時間で3.2%であった。

実施例4

ノタアクリル酸2-エチルヘキシル30.3モル%、アクリル酸ブチル60.6モル%、ジアセトンアクリルアミド9.1モル%の共重合体75部と、アクリル酸2-エチルヘキシル20モル%、アクリル酸ブチル50モル%、ノタアクリル酸2-エチルヘキシル30モル%の共重合体25部との酢酸エチル溶液(固形分濃度23重量多)に、該溶液の固形分100部に対し4部のインドメタシン、10部のセバシン酸ジエチルを添加し、さらにノタノールを上記溶液中の酢酸エチルと該ノタノール添加量との合計量に対し30重量多となる量添加し、以下実施例1と同様にして凝集微細粒子がポリマー溶液相中に均一分散された薬物含有液状物を用意し、同様に貼付製剤を作成した。これにつき実施例1と同様の

ノタアクリル酸2-エチルヘキシル30モル%の共重合体10部を用いる以外は実施例1と同様にして貼付製剤を作り、薬物溶出試験を行った。その結果は第1表の通りであった。

比較例5

混合溶液にノタノールを添加せず、従って凝集微細粒子を析出させなかったこと以外は実施例5と同様にした。その結果は第1表の通りであった。

実施例6

混合溶液の樹脂成分として酢酸ビニル35モル%とアクリル酸ブチル65モル%の共重合体80部及びアクリル酸2-エチルヘキシル20モル%、アクリル酸ブチル50モル%及びノタアクリル酸2-エチルヘキシル30モル%の共重合体20部を用いる以外は実施例1と同様にして貼付製剤を作り、薬物溶出試験を行った。その結果は第1表の通りであった。

比較例6

混合溶液の樹脂成分として、アクリル酸2-

エチルヘキシル20モル多、アクリル酸ブチル50モル多及びメタアクリル酸2-エチルヘキシル30モル多の共重合体100部のみを用いる以外は実施例6と同様にして貼付製剤を作成した。上記樹脂の希液は樹脂成分が分離臭味になっており、又、施工後の粘着塗膜においては、ムラが目立ち、薬物析出の傾向が見られた。

実施例7

混合樹脂の樹脂成分として、ヒドロキシエチルメタクリレート10モル多とアクリル酸ブチル90モル多の共重合体90部及びアクリル酸ブチル30モル多とメタクリル酸2-エチルヘキシル20モル多の共重合体10部を用いる以外は実施例1と同様にして貼付製剤を作り薬物溶性試験を行った。その結果は第1表の通りであった。

比較例7

混合樹脂にメタノールを加えず、従って薬

特開昭61-10(8)

薬微細粒子を析出させなかったこと以外は実施例7と同様にした。その結果は第1表の通りであった。

第 1 表

		薬 物 溶 出 率	
		1時間浸漬(%)	24時間浸漬(%)
実 施 例	5	5.1	8.8
	6	6.0	9.1
	7	5.3	9.2
比 較 例	5	5.1	16.4
	7	4.8	15.7

特許出願人

積水化学工業株式会社

代表者 藤 田 基 利